

## Tinjauan Ilmiah Mengenai Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Erdosteine, Karbosistein, dan N-Asetilsistein pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi Akut

Bryan Walter<sup>1\*</sup>,  
Wiliam Wiliam<sup>2</sup>,  
Theresia Citraningtyas  
Budianta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

### Abstrak

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) eksaserbasi akut merupakan perburukan PPOK stabil/gejala respiratori. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* tahun 2020 menunjukkan erdosteine, karbosistein, dan n-asetilsistein dapat mengurangi resiko eksaserbasi akut pada PPOK. Tujuan penulisan adalah untuk mengetahui dan membandingkan efektivitas dan keamanan *Erdosteine*, *Karbosistein*, dan *N-asetilsistein* pada PPOK eksaserbasi akut. Tinjauan ilmiah berupa kajian pustaka dengan pencarian data menggunakan buku, jurnal dan situs web. Enam belas artikel didapat dengan hasil erdosteine, karbosistein, dan n-asetilsistein menurunkan risiko eksaserbasi akut PPOK. Hasil efektivitas terbaik bergantung dari dosis obat dan lama pemakaian. Pengurangan risiko *Eksaserbasi* terbaik pada erdosteine oral, dosis 900 mg setiap hari selama 10 hari (39,1 %), *Karbosistein* 1500 mg sehari selama 6-12 bulan ( $p < 0,00001$ ) dan *N-asetilsistein* 1.200 mg/hari selama 3 bulan ( $p < 0,05$ ). *Erdosteine* ditoleransi baik dan tidak ada efek samping terkait pengobatan. Frekuensi efek samping infeksi saluran pernapasan tidak terdeteksi pada *Erdosteine*, namun untuk *Karbosistein* ditemukan sebesar 0,56% dan NAC 10,85%. Dua pasien keluar dari penelitian karena gangguan gastrointestinal terkait efek samping *Karbosistein*. Kesimpulan adalah penggunaan *Erdosteine* 900 mg/hari selama 10 hari memiliki efektivitas terbaik dalam menurunkan eksaserbasi PPOK, selanjutnya *Karbosistein* 1500 mg.

**Kata kunci:** Eksaserbasi akut, *Erdosteine*, *Karbosistein*, *N-asetilsistein*, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK)

## Scientific Review of Comparative Effectiveness and Safety Erdosteine, Carbocysteine, And N-Acetylcysteine in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

\*Corresponding Author : Bryan Walter

Corresponding Email : bryan.102020136@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : February 26<sup>th</sup>, 2024

Revision date : August 14<sup>th</sup>, 2024

Accepted date : December 12<sup>th</sup>, 2024

Published date : December 20<sup>th</sup>, 2024

Copyright (c) 2024 Bryan Walter, Wiliam Wiliam, Theresia Citraningtyas Budianta



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

### Abstract

Acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a worsening of stable COPD/respiratory symptoms. The 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) shows erdosteine, carbocysteine, and n-acetylcysteine can reduce the risk of acute exacerbations in COPD. The aim of this writing is to determine and compare the effectiveness and safety of erdosteine, carbocysteine, and n-acetylcysteine in acute exacerbations of COPD. The scientific review takes the form of a literature review by searching for data using books, journals and websites. Sixteen articles were obtained with the results that erdosteine, carbocysteine, and n-acetylcysteine reduced the risk of acute exacerbations of COPD. The best effectiveness results depend on the dose of the drug and the length of use. The best reduction in the risk of exacerbation was oral erdosteine, dose 900 mg daily for 10 days (39.1%), Carbocysteine 1500 mg daily for 6-12 months ( $p < 0.00001$ ) and n-acetylcysteine 1,200 mg/day for 3 months ( $p < 0.05$ ). Erdosteine was well tolerated and there were no treatment-related side effects. The frequency of side effects of respiratory tract infections was not detected for erdosteine, but for carbocysteine it was found to be 0.56% and NAC 10.85%. Two patients dropped out of the study because of gastrointestinal disturbances related to carbocysteine side effects. The conclusion of this scientific review is that the use of erdosteine 900 mg/day for 10 days has the best effectiveness in reducing COPD exacerbations, then carbocysteine 1500 mg/day for 6-12 months, then n-acetylcysteine 1200 mg/day for 3 months.

**Keywords:** acute exacerbation, *Erdosteine*, *Karbosistein*, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), *n-acetylcysteine*.

### How to Cite

Walter B, Wiliam W, Citraningtyas T. Scientific Review of Comparative Effectiveness and Safety Erdosteine, Carbocysteine, And N-Acetylcysteine in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JMedScientiae*. 2024;3(3): 393-401. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3145> DOI: <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i3.3145>

## Pendahuluan

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit yang merupakan penyebab utama mortalitas kronis dan morbiditas di seluruh dunia, bersifat persisten dan progresif, ditandai oleh terbatasnya aliran udara dalam paru.<sup>2</sup> Di Indonesia, prevalensi PPOK mendapat peringkat ke-6 dalam 10 penyakit paling mematikan dan pada tahun 2030 diperkirakan PPOK akan menjadi penyebab kematian ke-3 di seluruh dunia.<sup>1,2,3</sup> Gejala PPOK stabil dapat berubah memburuk menjadi PPOK eksaserbasi akut yang mengakibatkan progresivitas penyakit, penurunan kualitas hidup, resiko rawat inap serta kematian.<sup>2</sup> Berdasarkan panduan dari *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* tahun 2020 menunjukkan obat mukolitik seperti *Erdosteine*, *Karbosistein*, dan *N-asetilsistein* dapat mengurangi risiko eksaserbasi akut pada PPOK. Penelitian/studi ilmiah yang membandingkan secara langsung efek mukolitik/antioksidan belum tersedia sampai saat ini. Bukti yang didapat masih inkonsisten dari beberapa studi terkait efek antioksidan dari obat mukolitik untuk PPOK.<sup>4-6</sup> Berdasar pada latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk membuat tinjauan ilmiah untuk mengetahui dan membandingkan efektivitas dan keamanan *Erdosteine*, *Karbosistein*, dan *N-asetilsistein* pada PPOK eksaserbasi akut dari berbagai sumber tinjauan ilmiah. Parameter ukur efektifitas dinilai dari efek *Erdosteine*, *Karbosistein*, dan *N-asetilsistein* terhadap kejadian eksaserbasi akut (risiko rawat inap akibat eksaserbasi dan kualitas hidup). Keamanan *Erdosteine*, *Karbosistein* dan *N-asetilsistein* dinilai dari efek samping obat.

## Metodologi

Metode yang digunakan adalah mengacu pada kata kunci “Eksaserbasi akut” or “*Erdosteine*” or “*Karbosistein*” or “*N-asetilsistein*”. Diperoleh 77 artikel, dimana 55 artikel tereksklusi oleh karena : bukan artikel penelitian, artikel bukan menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, artikel bersumber dari ensiklopedia, dan artikel tidak sesuai dengan tema yaitu “efektivitas *Erdosteine*” or “*Karbosistein*” or *N-asetilsistein*” terhadap

PPOK eksaserbasi akut, dan “Efek samping *Erdosteine*” or “*Karbosistein*” or *N-asetilsistein*” terhadap PPOK eksaserbasi akut. Dari 55 artikel dilakukan seleksi abstrak sebanyak 22 artikel. Enam artikel tereksklusi oleh karena: artikel tidak dapat diakses *full text*, artikel tidak sesuai dengan tema yaitu “Efektivitas *Erdosteine*” or “*Karbosistein*” or “*N-asetilsistein*” terhadap PPOK eksaserbasi akut, hasil akhirnya diperoleh 16 artikel.

## Hasil dan Pembahasan

Efek mukolitik pada *erdosteine* didapat dari aktivitas farmakologi metabolisme *erdosteine* menjadi metabolit aktif *N-thiodiglycolylHomocysteine* (Met 1) yang membuka ikatan disulfida pada mukoprotein bronkus.<sup>21</sup> Kondisi PPOK eksaserbasi merupakan tanggung jawab dari mediator utama protease yang dilepaskan oleh sel inflamasi terutama netrofil yang terdapat pada sirkulasi akibat respon sitokin IL-8 dan leukotriene B4 (LTB4) melalui adhesi molekul yang terjadi pada endotel vaskuler. Netrofil degranulasi akan teraktivasi melepaskan netrofil elastase dan proteinase lain (proteinase3, cathepsinG, dan matriks metalloproteinase), sehingga menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>22</sup>

Beberapa penelitian memaparkan *erdosteine* merupakan antioksidan yang lebih baik dan aman dalam mengatasi PPOK eksaserbasi akut daripada *karbosistein* dan *n-asetilsistein* (kuartil atas di peringkat SUCRA), diikuti oleh *karbosistein* dan *NAC* (kuartil ketiga dalam peringkat SUCRA).<sup>6</sup> *Erdosteine* terbukti secara signifikan menurunkan kadar *spesies oksigen reaktif* (ROS) terlihat pada penelitian Dal Negro *et al.* (2015) bahwa *erdosteine* dosis 900 mg/ hari selama 28 hari terbukti mengurangi kadar *Reactive Oxidative Stress (ROS)* ( $p < 0,003$ ) dibanding dosis 600 mg/hari ( $p < 0,04$ ).<sup>7</sup> Sebagai antioksidan, gugus *sulfhidril (free thiol)*, yang dimiliki *erdosteine* menghambat aktivitas ROS dengan berkonjugasi langsung dengan oksidan  $H_2O_2$  (*hydrogen peroksida*) sehingga oksidan menjadi  $H_2O$  (netral).<sup>21</sup>

Tabel 1. Hasil Pencarian Jurnal

Penulis Tahun	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Hasil Efektivitas	Hasil efek samping
Dal Negro et al. (2015) <sup>7</sup>	Single center, double blind, double dummy study, placebo-controlled trial.	24 pasien PPOK ringan hingga sedang (GOLD stadium II-III) (14 laki-laki, berusia 38-75 tahun).	Penelitian membandingkan <i>Erdosteine</i> (300 mg <i>tid</i> atau 300 mg <i>bid</i> + 1 kapsul plasebo pada tingkat ROS dan kadar plasma 8-isoprostane selama 28 hari (pada minggu ke- 4). Pemberian <i>Erdosteine</i> (300 mg <i>tid</i> atau 300 mg <i>bid</i> + 1 kapsul plasebo) terdapat perbedaan signifikan pada tingkat ROS antara pasien yang menerima 900 mg/hari ( $p < 0,003$ ) dan yang menerima 600 mg/hari ( $p < 0,04$ ). <i>Erdosteine</i> menurunkan kadar plasma 8-isoprostan setelah 4 minggu ( $p < 0,01$ ).	<i>Erdosteine</i> ditoleransi baik dan tidak ada efek samping terkait penggunaan <i>Erdosteine</i> . Tidak ada data kejadian akibat efek samping penggunaan <i>Erdosteine</i> .
Moretti & Fagnani (2015) <sup>8</sup>	Prospective, randomized, controlled, singleblind study	40 pasien	Penelitian ini membandingkan <i>Erdosteine</i> oral 900 mg setiap hari selama 10 hari dalam kombinasi dengan terapi standar PPOK eksaserbasi akut (steroid, nebulasi, bronkodilator, dan antibiotik sesuai kebutuhan dengan hanya terapi standar saja dalam menurunkan eksaserbasi PPOK). <i>Erdosteine</i> oral 900 mg setiap hari selama 10 hari dalam kombinasi dengan terapi standar PPOK eksaserbasi akut (steroid, nebulasi, bronkodilator, dan antibiotik sesuai kebutuhan), menurunkan risiko eksaserbasi 39,1 % dan penundaan waktu yang signifikan hingga eksaserbasi pertama ( $p=0,009$ pada hari ke 30 dan 0,075 pada hari ke 60), dibandingkan dengan yang hanya menggunakan terapi standar PPOK.	<i>Erdosteine</i> ditoleransi dengan baik, dan tidak ada efek samping akibat pengobatan yang dilaporkan. Tidak ada data kejadian akibat efek samping penggunaan <i>Erdosteine</i> .
Budiono et al. (2017) <sup>9</sup>	Double-blind randomized controlled trial	35 pasien	Penelitian ini membandingkan pemberian <i>Erdosteine</i> dosis 300 mg selama 10 hari vs. plasebo dalam menurunkan kadar hs-CRP ( <i>C - reactive protein</i> ). Tidak ada penurunan signifikan pada median kadar hs-CRP pada kelompok <i>Erdosteine</i> dosis 300 mg selama 10 hari vs. plasebo pada hari ke 11. Pada subpopulasi PPOK berat (GOLD 3), penurunan kadar hs-CRP serum lebih besar pada kelompok <i>Erdosteine</i> dibanding dengan plasebo ( $p = 0,03$ ).	Tidak ada data terkait efek samping <i>erdosteine</i>
Dal Negro et al (2017) <sup>10</sup>	Prospective randomised, double-blind, placebo-controlled study	445 pasien	Penelitian membandingkan <i>Erdosteine</i> 2 x 300 mg sehari selama 12 bulan dengan plasebo dalam menurunkan eksaserbasi PPOK. Perbandingan penurunan rata-rata tingkat eksaserbasi dengan <i>Erdosteine</i> 2x300 mg sehari selama 12 bulan dengan plasebo sebesar 47% (masing-masing 0,27 : 0,51 eksaserbasi per pasien per tahun, $p=0,003$ ). Durasi rata-rata eksaserbasi adalah 26% lebih pendek pada pasien yang diobati dengan <i>erdosteine</i> (9,1 : 12,3 hari untuk plasebo, $p=0,022$ ). Rata-rata waktu bebas eksaserbasi meningkat sebesar 51 hari untuk <i>Erdosteine</i> dibandingkan plasebo (279 hari vs 228 hari; $p<0,001$ ).	Tidak ada data terkait efek samping <i>erdosteine</i>
Cazzola, et al. (2018) <sup>11</sup>	Meta analisis	1278 pasien	Penelitian membandingkan <i>Erdosteine</i> dan plasebo dalam mengurangi eksaserbasi bronkitis kronis dan PPOK (tidak ada keterangan dosis dan lama waktu). Pengobatan dengan <i>Erdosteine</i> secara signifikan ( $p<0,01$ hingga $p<0,001$ ) mengurangi risiko keseluruhan eksaserbasi bronkitis kronis/PPOK dan risiko mengalami setidaknya satu eksaserbasi vs kontrol tanpa perbedaan ( $p>0,05$ ) dibandingkan dengan analisis subset yang dilakukan dengan memasukkan dalam sintesis secara eksklusif penelitian yang melibatkan pasien PPOK (risiko eksaserbasi PPOK: RR 0,74, 95%CI 0,61 – 0,89, I2 31%, $p=0,24$ . Risiko pemberian <i>Erdosteine</i> untuk mengalami setidaknya satu PPOK eksaserbasi: RR 0.78, 95%CI 0.64 – 0.96, I2 6%, $p=0.35$ dibanding plasebo. Pada pasien PPOK yang menerima <i>Erdosteine</i> , waktu untuk eksaserbasi pertama lebih lama secara signifikan ( $p<0,001$ ) dibandingkan subjek yang tidak diobati. <i>Erdosteine</i> menimbulkan efek perlindungan yang signifikan ( $p<0,05$ ) pada durasi eksaserbasi PPOK dan risiko rawat inap dari PPOK	Tidak ada data terkait efek samping <i>Erdosteine</i>

Zheng et al. (2013) <sup>5</sup>	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. T	709 patients from 22 centres in China Usia Pasien 40-80 tahun, memiliki riwayat setidaknya dua eksaserbasi PPOK dalam 2 tahun sebelum, tapi tetap stabil secara klinis selama lebih dari 4 minggu sebelum penelitian	dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada data untuk plasebo. Penelitian membandingkan pemberian <i>Karbosistein</i> 2x250 mg, 3x sehari selama 1 tahun dengan plasebo dalam menurunkan eksaserbasi PPOK. Jumlah kumulatif eksaserbasi PPOK dalam 1 tahun, menurun sebesar 24,5% pada kelompok yang diberikan <i>Karbosistein</i> (1-01 [SE 0-06]) (rasio risiko 0,75; 95% CI 0.63–0.91, $p=0.004$ ) dibandingkan dengan kelompok plasebo (1-35 [SE 0-06]). Tidak ada laporan rasio risiko untuk plasebo. <i>Karbosistein</i> ditoleransi dengan baik. dan meningkatkan kualitas hidup dengan Skor total SGRQ ( <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> ) (-4.06 unit), skor gejala (-11.34 unit), kedua skor ini relevan secara klinis.	Efek samping umum berupa gangguan gastrointestinal berupa gangguan saluran cerna, tidak muntah (empat kasus di kelompok <i>Karbosistein</i> vs dua kasus di placebo) dan masalah jantung, tidak disebutkan detail masalah jantung (Sembilan kasus di kelompok <i>Karbosistein</i> vs lima kasus di placebo)
Esposito, et al. (2016) <sup>12</sup>	Observational and prospective study	populasi sekitar 1.000.000 di Naples, Italia	Penelitian membandingkan pemberian lisin <i>Karbosistein</i> 2,7 g/hari setiap hari, (garam setara dengan 1,5 g/hari <i>Karbosistein</i> ) selama 12 bulan dalam mengurangi eksaserbasi PPOK dibandingkan dengan tahun sebelumnya. Kejadian eksaserbasi tahun pada akhir penelitian pengobatan dengan penggunaan <i>Karbosistein</i> menurun signifikan (T12) : 1 [1,2]; $p < 0,001$ , dibandingkan dengan tahun sebelumnya (median eksaserbasi pada tahun sebelumnya (T0) : 2 [1,3]) Perbandingan hasil tes kualitas hidup pada awal dan pada akhir penelitian menunjukkan peningkatan signifikan kualitas hidup pada populasi penelitian ( $p < 0,001$ ), dengan skor <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ). Tidak ada laporan nilai perbandingan score.	Terdapat 2 pasien keluar dalam penelitian karena gangguan gastrointestinal (hanya disebutkan gangguan saluran cerna) terkait efek samping obat <i>Karbosistein</i>
Zeng et al. (2017) <sup>13</sup>	Randomized controlled trials	1,357 pasien	Penelitian membandingkan penggunaan <i>Karbosistein</i> 1x 1500 mg sehari selama 6-12 bulan dengan placebo dalam menurunkan eksaserbasi PPOK. <i>Karbosistein</i> menurunkan secara signifikan risiko jumlah kejadian eksaserbasi dibandingkan dengan placebo (-0,43; 95% [CI] -0,57, -0,29, $< 0,00001$ ). <i>Karbosistein</i> lebih meningkatkan kualitas hidup dibandingkan dengan placebo (dua studi: $n=849$ ; MD -6.29; 95% CI -9,30, -3,27, $I^2=61\%$ , $p,0,0001$ ; total <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> . <i>Karbosistein</i> menurunkan jumlah pasien yang mengalami setidaknya satu eksaserbasi dibandingkan dengan placebo. ( $n=1,215$ ; <i>relative risk</i> [RR] 0.86; 95% CI 0.78, 0.95, $I^2=84\%$ $p=0.002$ ). Tidak ada perbedaan signifikan pada tingkat rawat inap penggunaan karbosistein dibandingkan dengan placebo ( $n=352$ ; RR 9.52; 95% CI 0.52, 175.57, $p=0.13$ ). Tidak ada laporan data untuk plasebo.	Tidak ada perbedaan signifikan efek samping dari masalah gastrointestinal akibat penggunaan <i>Karbosistein</i> dibandingkan dengan placebo ( $n=1,201$ ; RR 1.02; 95% CI 0.73, 1.43, $I^2=61\%$ , $p=0,75$ ).
Paone et al. (2019) <sup>14</sup>	Observational prospective real-life study	115 pasien, 79 pasien (68.7%) were treated with carbocysteine lysine salt without inhaled steroids	Penelitian membandingkan efek <i>Karbosistein</i> lisin (2,7 g/hari) dosis 1x sehari selama 12 bulan pada pasien dengan riwayat < 2 eksaserbasi dibandingkan dengan pasien riwayat $\geq 2$ eksaserbasi terhadap kejadian eksaserbasi pada PPOK. <i>Karbosistein</i> efektif dalam mengurangi jumlah eksaserbasi, terutama pada pasien dengan riwayat gejala berat ( $\geq 2$ eksaserbasi) yaitu dari 61,7% menjadi 27,8% ( $p < 0,01$ ). Untuk pasien dengan riwayat < 2 eksaserbasi, penggunaan <i>Karbosistein</i> mengalami peningkatan jumlah eksaserbasi dari 38,3% menjadi 72,2% dibandingkan tahun sebelumnya. Sedangkan pada pasien dengan riwayat $\geq 2$ eksaserbasi, penggunaan <i>Karbosistein</i> menurunkan signifikan terjadinya eksaserbasi secara statistik sebesar 58,2% hingga 25,3% ( $p < 0,01$ )	Tidak ada efek samping signifikan yang dilaporkan selama masa penelitian
Zheng et al. (2013) <sup>15</sup>	Multi-center, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group	1297 pasien	Penelitian membandingkan NAC 2X 600 mg dengan plasebo selama 1 tahun dalam menurunkan eksaserbasi PPOK. Penurunan tingkat eksaserbasi dengan karbosistein lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo (rasio risiko: 0,75, $p=0,004$ ), data untuk plasebo tidak tersedia, NAC 1200 mg/hari lebih unggul daripada dosis reguler 600	Dosis lebih tinggi seperti 1800 mg/hari, mungkin memberikan manfaat yang lebih besar, namun pertimbangan biaya dan keamanan (keasaman NAC dapat mengakibatkan

Tse et al. (2014) <sup>16</sup>	Double-blind, Randomized placebo-controlled trial	120 pasien	<p>mg/hari dalam mengurangi C Reactive Protein, tingkat IL-8 serta memperpendek masa rawat inap di rumah sakit. Pilihan dosis NAC untuk pengobatan : 1200mg/ hari.</p> <p>Penelitian membandingkan antara NAC 2x600 mg dengan placebo selama 1 tahun. Kelompok NAC secara signifikan mengurangi frekuensi eksaserbasi dibandingkan dengan placebo mulai minggu ke-8 yaitu 0.85 vs 1.59, <math>p = 0,019</math> dan pada minggu ke-12 yaitu 1.08 vs 2.22, <math>p = 0,04</math>. Selain itu, NAC lebih baik dalam kejadian bebas eksaserbasi dalam 1 tahun dibandingkan dengan placebo dan bermakna signifikan secara statistik yaitu 51,3% vs 24,4%, <math>p = 0,013</math>.</p>	ketidaknyamanan lambung)	Tidak ada data laporan efek samping pada penelitian
Cazzola et al. (2015) <sup>17</sup>	Meta-analisis	13 penelitian 4155 pasien PPOK, NAC n=1933; plasebo atau kontrol n=2222	<p>Penelitian membandingkan antara kelompok pemberian NAC <math>\leq 600</math> mg (dosis rendah), kelompok pemberian NAC &gt; 600 mg (dosis tinggi) dan placebo 1x sehari selama 4- 36 bulan terhadap eksaserbasi PPOK.</p> <p>Pemberian NAC &gt; 600 mg sehari menunjukkan penurunan tingkat eksaserbasi PPOK yang signifikan (risiko relatif 0,65, 95% CI 0,49–0,88; <math>p=0,03</math>) dibandingkan dengan plasebo (hasil plasebo tidak dilaporkan)</p> <p>NAC <math>\leq 600</math> mg sehari mengurangi risiko eksaserbasi kurang ekstensif (risiko relatif 0,90, 95% CI 0,84–0,96; <math>p&lt;0,01</math>) dibandingkan dengan plasebo (hasil plasebo tidak dilaporkan).</p> <p>NAC harus diberikan pada dosis 1200 mg per hari untuk mencegah eksaserbasi.</p>	<p>NAC dosis rendah dan tinggi ditoleransi baik dan NAC tidak meningkatkan risiko efek samping (terutama gangguan gastrointestinal) secara signifikan (risiko relatif 0,94, 95% CI 0,88–0,99; <math>p=0,40</math>) dibandingkan dengan plasebo dan juga tidak meningkatkan efek samping yang serius ( risiko relatif 0,95 95% CI 0,67–1,34; <math>p=0,81</math>) dibandingkan dengan placebo. Risiko efek samping pemberian NAC tidak bergantung pada dosis (risiko relatif dosis rendah 0,93, 95% CI 0,89–0,97; <math>p=0,40</math>; risiko relatif dosis tinggi 1,11, 95% CI 0,89–1,39; <math>p=0,58</math>)</p> <p>Pemberian NAC dengan dosis tinggi &gt; 600 mg sekali sehari tidak ada risiko efek samping obat yang serius.</p>	Tidak ada data laporan efek samping pada penelitian
Fowdar et al. (2017) <sup>18</sup>	Meta-analysis of randomized controlled trials	2691 pasien	<p>Penelitian membandingkan pemberian NAC dosis tinggi (&gt;600 mg) dan NAC dosis rendah (<math>\leq 600</math> mg) selama &lt;6 bulan vs. 6 bulan dalam menurunkan eksaserbasi PPOK. NAC dosis tinggi pemakaian <math>\geq 6</math> bulan lebih mengurangi prevalensi eksaserbasi PPOK. (RR = 0,90, interval kepercayaan 95% (CI) = 0,82–0,996, <math>p= 0,041</math>) dibandingkan dengan NAC dosis rendah (RR = 0,83, 95% CI = 0,69–0,99, <math>p = 0,043</math>)</p> <p>Pemakaian NAC jangka panjang (<math>\geq 6</math> bulan) lebih mengurangi prevalensi eksaserbasi (RR = 0,85; 95% CI = 0,74–0,98, <math>p = 0,024</math>) daripada pemakaian jangka pendek (&lt; 6 bulan). 14 jumlah absolut hari rawat inap karena eksaserbasi, PPOK lebih rendah pada kelompok NAC dibandingkan kelompok plasebo (1,8 vs. 4,2 hari/tahun).</p>	Tidak ada data laporan efek samping pada penelitian	Efek samping umum dilaporkan pada pasien pengobatan NAC berupa mual, diare, gejala PPOK, mulut kering, edema kaki, sakit kepala dan <i>dizziness</i> , tetapi tidak ada laporan penghentian terapi.
Huang et al. (2023) <sup>19</sup>	Meta-analisis	1061 patients in the NAC group and 1076 patients in the placebo group.	<p>Penelitian membandingkan pemberian antara kelompok NAC 1x600 mg dengan kelompok NAC 2x1800 mg dalam menurunkan eksaserbasi PPOK.</p> <p>Tidak ada perbedaan signifikan secara statistik untuk pasien yang tidak mengalami eksaserbasi akut antara dua kelompok [rasio odds (OR) = 1,12, interval kepercayaan 95% (CI) = 0,92–1,36, <math>p = 0,26</math>, I2= 51%] Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada FEV1 (<i>Forced expiratory volume in 1 s</i>) antara kedua kelompok (perbedaan rata-rata = 0,00, 95% CI = –0,01 hingga 0,00, <math>p = 0,29</math>, I2 = 90%)</p> <p>Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada FVC (<i>Forced vital capacity</i>) antara kedua kelompok (perbedaan rata-rata = 0,04, 95% CI = –0,03 hingga 0,11, <math>p = 0,28</math>, I2 = 97%)</p> <p>Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam skor SGRQ (antara kedua kelompok (perbedaan rata-rata = 1,08, 95% CI = –5,04 hingga 7,19, <math>p = 0,73</math>, I2 = 94%)</p> <p>Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam tingkat GSH (<i>Glutathione</i>) antara kedua kelompok (perbedaan rata-rata = 0,14, 95% CI = –0,13 hingga 0,40, <math>p = 0,32</math>, I2 = 0%)</p>	Efek samping umum dilaporkan pada pasien pengobatan NAC berupa mual, diare, gejala PPOK, mulut kering, edema kaki, sakit kepala dan <i>dizziness</i> , tetapi tidak ada laporan penghentian terapi.	

Cazzola et al. (2017) <sup>20</sup>	Pair-wise and network meta-analyses	3,164 COPD patients (1,587 treated with a mucolytic agent, 1,577 treated with placebo)	<p>Tidak ada perbedaan efek samping yang signifikan secara statistik di antara kedua kelompok (OR = 1,21, 95% CI = 0,97–1,51, <math>p = 0,10</math>, I<sup>2</sup> = 0%)</p> <p>Penelitian membandingkan penggunaan mukolitik (<i>Erdosteine</i>, <i>Karbosistein</i>, <i>N-Asetilsistein</i>) dengan plasebo (11 penelitian dianalisis: rasio odds (OR) 0,51, 95% interval kepercayaan (CI) 0,39–0,67; <math>p &lt; 0,001</math>), berdasarkan efektivitasnya selama 3 bulan dalam menurunkan eksaserbasi pada PPOK, obat yang paling efektif adalah <i>Karbosistein</i>, <i>Erdosteine</i>, dan <i>N-Asetilsistein</i> 1200 mg/hari. (SUCRA 68,0–79,0%), sedangkan OR serupa dengan plasebo untuk <i>N-asetilsistein</i> 600 mg/hari. <i>Karbosistein</i> tidak secara signifikan mengurangi frekuensi eksaserbasi vs. plasebo (2 penelitian berkualitas tinggi menganalisis: OR 0,45, 95% CI 0,20–1,01; <math>p \geq 0,05</math>; kualitas bukti sedang). Pengobatan dengan NAC yang diberikan dengan dosis tinggi (1.200 mg/hari) signifikan melindungi pasien PPOK terhadap eksaserbasi (2 penelitian berkualitas tinggi menganalisis: OR 0,56, 05% CI 0,35–0,92; <math>p &lt; 0,05</math>; bukti berkualitas tinggi), sedangkan NAC dosis rendah (600 mg/hari) tidak signifikan menurunkan kejadian eksaserbasi PPOK dibandingkan dengan plasebo (2 penelitian berkualitas tinggi menganalisis: OR 0,95, 95% CI 0,85–1,07; <math>p \geq 0,05</math>)</p> <p>Walau hanya satu <i>randomised controlled trial</i> (RCT) <i>Erdosteine</i> yang memenuhi syarat dalam sintesis, tetapi <i>Erdosteine</i> di anggap dalam kelompok obat paling efektif, berdasarkan meta analisis, dan terlepas dari tingkatan bukti yang memungkinkan perbandingan kemanjuran erdosteine dengan mukolitik lain. Meta-analisis diatas melaporkan tingkat heterogenitas yang substansial dan sekitar seperempat dari meta-analisis memiliki nilai I<sup>2</sup> di atas 50%, dan distribusi heterogenitas I<sup>2</sup> 90%.</p>
Rogliani, et al. (2019) <sup>6</sup>	Meta analisis pairwise dan network	2753 pasien PPOK dari 7 <i>randomized controlled trial</i> tahun 2004 dan 2017	<p>Tidak ada laporan kesimpulan perbandingan penggunaan <i>Erdosteine</i> dengan plasebo.</p> <p>Penelitian membandingkan efek pemberian <i>Erdosteine</i>, <i>Karbosistein</i> dan <i>N-asetilsistein</i> selama &gt; 6 bulan dalam menurunkan eksaserbasi PPOK.</p> <p>Urutan efektivitas terbaik menurunkan eksaserbasi PPOK adalah <i>Erdosteine</i> 600 mg/hari, <i>Karbosistein</i> 1500 mg/hari, kemudian NAC 1200 mg/day, pemberian &gt;6 bulan (32-52 minggu). Pada analisis NNT (<i>number needed to treat</i>) berbasis manusia, <i>Erdosteine</i> selama satu tahun mencegah satu AECOPD, dibandingkan dengan plasebo (<math>p &lt; 0,05</math>). Sebaliknya, nilai NNT untuk <i>Karbosistein</i> tidak berbeda nyata (<math>p &gt; 0,05</math>) dibandingkan plasebo. <i>Erdosteine</i> dan NAC keduanya secara signifikan (<math>p &lt; 0,01</math> dan <math>p &lt; 0,001</math>, masing-masing) mengurangi durasi PPOK eksaserbasi akut, dibandingkan dengan plasebo; tidak ada data mengenai hasil untuk <i>Karbosistein</i>. <i>Erdosteine</i>, tapi bukan NAC, secara signifikan (<math>p &lt; 0,05</math>) mengurangi risiko rawat inap akibat PPOK eksaserbasi akut, dibandingkan dengan plasebo, tidak ada data mengenai hasil untuk <i>Karbosistein</i>.</p> <p>Frekuensi efek samping yang sering terjadi adalah infeksi saluran pernapasan (NAC: 10,85%, <i>Karbosistein</i>: 0,56%, <i>Erdosteine</i>: tidak terdeteksi).</p>

Dalam 10 hari, ternyata pada penelitian Moretti *et al.* (2015), *Erdosteine* oral, dosis 900 mg/hari sudah dapat mengurangi risiko eksaserbasi PPOK, sekitar 39,1%.<sup>8</sup> *Erdosteine* dianggap dalam kelompok obat paling efektif, berdasarkan meta analisis.<sup>20</sup> Penelitian Rogliani *et al.* (2019) menunjukkan bahwa *Erdosteine*, secara signifikan ( $p < 0,05$ ) mengurangi risiko rawat inap akibat PPOK eksaserbasi akut, dibandingkan dengan plasebo. Frekuensi efek samping yang sering terjadi berupa infeksi saluran pernapasan tidak terdeteksi pada *erdosteine*, sedangkan untuk *Karbosistein*: 0,56%, dan NAC: 10,85%.<sup>6</sup> *Erdosteine* ditoleransi baik dan tidak ada efek samping terkait pengobatan.<sup>7</sup>

Efek mukolitik *Karbosistein* bekerja dalam molekul protein lendir dengan merusak ikatan sulfida, sehingga menurunkan kekentalan lendir. *Karbosistein* memodulasi fungsi musin dan silia, menangkai infeksi (virus, bakteri, dan stres oksidatif), memberikan efek sitoprotektif, meningkatkan respon terhadap steroid, dan mengerahkan aktivitas inflamasi.<sup>23</sup> Pada penelitian Zeng *et al.* (2017) melaporkan *Karbosistein* 1500 mg sehari selama 6-12 bulan menurunkan secara signifikan risiko jumlah kejadian eksaserbasi PPOK dibandingkan dengan plasebo ( $p < 0,00001$ ).<sup>13</sup> Demikian pula pada penelitian Tomondong *et al.* (2023) memaparkan dosis *karbosistein* 1x1500 mg sehari selama 6-12 bulan menurunkan signifikan risiko jumlah eksaserbasi ( $p < 0,00001$ ).<sup>24</sup> Penelitian lain menyebutkan bahwa *Karbosistein* tidak secara signifikan mengurangi frekuensi eksaserbasi ( $p \geq 0,05$ ).<sup>20</sup> *Karbosistein* ditoleransi dengan baik dan meningkatkan signifikan kualitas hidup (Skor total SGRQ)  $p < 0,001$ ,<sup>5,12</sup> tetapi sembilan kasus penggunaan *Karbosistein* mengalami masalah gastrointestinal dan jantung dan 2 pasien keluar dalam penelitian karena gangguan saluran cerna terkait efek samping obat.<sup>5,12</sup>

Penggunaan *N-asetilsistein* oral bekerja sebagai *true-mucolytic*,<sup>25</sup> menurunkan tingkat eksaserbasi pada PPOK dengan mengurangi jumlah sel bakteri dalam dahak.<sup>26</sup> Gugus sulfhidril bebas dalam *asetilsistein* bereaksi dengan ikatan disulfida mukoprotein dalam sekresi bronkus yang mengakibatkan berkurangnya hipersekresi pada lendir paru dan viskositas sekresi.<sup>25</sup> *N-asetilsistein* merupakan prekursor *glutation* dan mengontrol lepasnya mediator sistemik pro-inflamasi (interleukin,

interferon, kemokin, sitokin). *N-asetilsistein* mencegah kerusakan membran sel, *lipid peroxidase*, tidak mengalami dampak berlebihan dari leukotrein (bronkokonstriksi dan vasokonstriksi).<sup>25</sup>

Pada penelitian Cazzola *et al.* (2017), pengobatan dengan *N-asetilsistein* dosis 1.200 mg/hari selama 3 bulan secara signifikan melindungi pasien PPOK terhadap eksaserbasi ( $p < 0,05$ ), sementara tidak signifikan untuk dosis rendah (600 mg/hari) ( $p \geq 0,05$ ).<sup>20</sup> Tidak ada perbedaan signifikan dalam SGRQ skor, antara kedua kelompok (NAC oral dosis mulai 600 mg setiap 24 jam hingga 1800 mg setiap 12 jam), ( $p = 0,73$ ), juga tidak ada perbedaan efek samping ( $p = 0,10$ ).<sup>19</sup> Pemberian NAC dosis  $> 600$  mg sehari tidak ada risiko efek samping obat yang serius.<sup>20</sup> Dosis NAC 1200 mg/hari memperpendek masa rawat inap di rumah sakit, tetapi untuk dosis NAC 1800 mg/hari membuat ketidaknyamanan lambung.<sup>15</sup>

## Simpulan

Efektivitas terbaik *erdosteine*, *karbosistein* dan *n-asetilsistein* dalam menurunkan eksaserbasi PPOK bergantung dari dosis obat dan lama pengobatan. Urutan efektivitas terbaik dalam menurunkan eksaserbasi PPOK adalah *erdosteine* 900 mg/hari selama 10 hari, *karbosistein* 1500 mg/hari selama 6-12 bulan, kemudian *n-asetilsistein* 1200 mg/hari selama 3 bulan. Urutan untuk kejadian efek samping obat mulai dari yang paling sering menyebabkan efek samping sampai tidak sering adalah *karbosistein*, kemudian *n-asetilsistein* kemudian *erdosteine*. Efek samping *erdosteine* tidak ditemukan dalam tinjauan pustaka ini. Efek samping *karbosistein* yang dapat terjadi adalah gangguan gastrointestinal, masalah jantung, infeksi saluran pernapasan. Efek samping *n-asetilsistein* yang dapat terjadi adalah mual, diare, gejala PPOK, mulut kering, edema kaki, sakit kepala dan *dizziness* dan infeksi saluran pernapasan.

## Daftar Pustaka

1. Yudhawati R, Prasetyo YD. Imunopatogenesis penyakit paru obstruktif kronik. *J Respirasi*. 2019;4(1):19.
2. Najihah N, Paridah P, Aldianto D, Asmhyaty A. Edukasi bahaya merokok sebagai upaya pencegahan Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK). *Jurnal Mandala Pengabdian Masyarakat*. 2023;4(1):91-5.

3. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *European Respiratory Review*. 2018;27(147).
4. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(5).
5. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, *et al*. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2008;371(9629):2013-8.
6. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respiratory Research*. 2019;20:1-1.
7. Dal Negro RW, Visconti M, Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;33:47-51.
8. Moretti M, Fagnani S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;2319-25.
9. Budiono E, Ratnasari N, Tjandra L. Effects of erdosteine administration in serum c-reactive protein level in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Acta Interna: The Journal of Internal Medicine*. 2017;7(1):1-9.
10. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *European Respiratory Journal*. 2017;50(4).
11. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;48:185-94.
12. Esposito A, Valentino MR, Bruzzese D, Bocchino M, Ponticiello A, Stanziola A, *et al*. Effect of carbocisteine in prevention of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (CAPRI study): An observational study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;37:85-8.
13. Zeng Z, Yang D, Huang X, Xiao Z. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;2277-83.
14. Paone G, Lanata L, Saibene F, Toti S, Palermo P, Graziani C, *et al*. A prospective study of the effects of carbocysteine lysine salt on frequency of exacerbations in COPD patients treated with or without inhaled steroids. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2019;23(15).
15. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, *et al*. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(2):164-71.
16. Tse HN, Raiteri L, Wong KingYing WK, Ng LaiYun NL, Yee KwokSang, *et al*. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest*. 2014;146(3):611-623.
17. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, *et al*. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2015;24(137):451-61.
18. Fowdar K, Chen H, He Z, Zhang J, Zhong X, Zhang J, *et al*. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart & Lung*. 2017;46(2):120-8.
19. Huang C, Kuo S, Lin L, Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2023;17:17534666231158563.
20. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis.



- COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017;14(5):552-63.
21. Puspitasari Y, Suradi R. Pengaruh erdostein pada kadar *glutathione*, interleukin 8, volume ekspirasi paksa detik Pertama, dan skor CAT pada penyakit paru obstruktif kronik stabil. 2015.
  22. Loekito B. Pengaruh pemberian *erdosteine* terhadap perbaikan derajat obstruksi pada penderita penyakit paru obstruktif kronik stabil. 2013. Disertasi. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2014.
  23. Pace E, Cerveri I, Lacedonia D, Paone G, Sanduzzi Zamparelli A. Clinical efficacy of carbocysteine in COPD: beyond the mucolytic action. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1261.
  24. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR, Marchetti N, Rabe AP, Montes de Oca M, *et al*. GOLD 2023 Update: Implications for clinical practice. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2023;745-54.
  25. Negoro WM. Pengaruh terapi n-asetilsistein terhadap kadar *monocyte chemoattractant protein-1 (mcp-1)* dan *oxidized low density lipoprotein (ox-ldl)* pada pasien diabetes melitus tipe 2. Disertasi. Solo: Universitas Sebelas Maret; 2015.
  26. Nuranjumi N, Sukohar A, Graharti R. Metode terapi berhenti merokok dengan mukolitik *n-acetylcystein*. *Jurnal Majority*. 2019;8(2): 187-92.